

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.06.22-23>

Оценка частоты мутаций при изолированных и распространённых формах PIK3CA-ассоциированных синдромов избыточного роста

Абузова А.С.¹, Жарнакова Ю.С.², Биннатова Д.О.¹, Имянитов Е.Н.^{1,2}

1 – Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Литовская, д. 2

2 – Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова
197758, г. Санкт-Петербург, Россия, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68

PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum) – синдром избыточного роста ткани, ассоциированный с мутациями в гене PIK3CA. В связи с разработкой подходов к патогенетическому лечению ингибиторами PIK3-ассоциированного сигнального пути (сиrolимус, алпелисиб, мирансертиб) возникла потребность в молекулярно-генетическом тестировании пациентов с подозрением на PROS. В клинике СПбГПМУ за 2018-2023 гг. наблюдалось 53 пациента с избыточным ростом тканей, затрагивающим верхние или нижние конечности. Больным проведено молекулярно-генетическое тестирование методами цифровой капельной ПЦР и таргетного высокопроизводительного секвенирования. Патогенные варианты PIK3CA выявлены в 17 случаях. При изолированной форме заболевания мутации выявлялись значительно реже по сравнению с синдромальной формой данной патологии (8 / 39 (21%) vs. 9 / 14 (64%), $p = 0,006$).

Ключевые слова: ген PIK3CA, PROS, избыточный рост, мутации, таргетная терапия.

Для цитирования: Абузова А.С., Жарнакова Ю.С., Биннатова Д.О., Имянитов Е.Н. Оценка частоты мутаций при изолированных и распространённых формах PIK3CA-ассоциированных синдромов избыточного роста. *Медицинская генетика* 2025; 24(6): 22-23.

Автор для корреспонденции: Абузова Анастасия Сергеевна; **e-mail:** nnnaaa3@mail.ru

Финансирование. Исследование поддержано компанией «Новартис Фарма».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.06.2025

Принята: 30.06.2025

Analysis of the mutation frequency in isolated and syndromal forms of PIK3CA-associated overgrowth

Abuzova A.S.¹, Zharnakova J.S.², Binnatova J.O.¹, Imyanitov E.N.^{1,2}

1 – St. Petersburg State Pediatric Medical University
2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russian Federation

2 – N.N. Petrov Institute of Oncology
68, Leningradskaya st., Saint Petersburg, Pesochny-2, 197758, Russian Federation

PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum) is a tissue overgrowth syndrome associated with mutations in the PIK3CA gene. As approaches to pathogenetic treatment with PIK3-associated signaling pathway inhibitors (sirolimus, alpelisib, miransertib) are being developed, the demand for molecular genetic testing of patients with suspected PROS has arisen. 53 patients with tissue overgrowth affecting upper or lower extremities were observed in St.-Petersburg State Pediatric University Clinic in 2018-2023 yrs. Patients had molecular genetic testing using digital droplet PCR and targeted high-throughput sequencing. Pathogenic PIK3CA variants were identified in 17 cases. In the isolated form of the disease mutations were detected much more rarely in comparison with the syndromal form of this pathology (8 / 39 (21%) vs. 9 / 14 (64%), $p = 0.006$).

Keywords: PIK3CA gene, PROS, overgrowth, mutation, targeted therapy.

For citation: Abuzova A.S., Zharnakova J.S., Binnatova J.O., Imyanitov E.N. Analysis of the mutation frequency in isolated and syndromal forms of PIK3CA-associated overgrowth. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(6): 22-23. (In Russ.)

Corresponding author: Abuzova A.S.; **e-mail:** nnnaaa3@mail.ru

Funding. The study was supported by Novartis Pharma.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 10.06.2025

Accepted: 30.06.2025

Введение

Синдромы избыточного роста тканей могут быть ассоциированы с различными генетическими причинами, в том числе, с мутациями в гене *PIK3CA* (*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum, PROS). Описано множество разнообразных фенотипов данного заболевания, включая как синдромальные/распространенные (синдромы Клиппеля-Треноне, МСАР, СЛАРО и т.д.), так и локальные формы [1]. Общепринятым подходом к терапии PROS является хирургическое иссечение пораженных тканей. Такое лечение может быть эффективно при локальных поражениях, однако при распространенной форме болезни лишь улучшает качество жизни пациента. В настоящее время для пациентов с PROS разработана таргетная терапия ингибиторами участников сигнального пути PIK3: алпелисиб (ингибитор PI3K), сиролimus (ингибитор mTOR) и мирансертиб (ингибитор AKT), что позволяет избежать обширных хирургических вмешательств [2].

Цель: анализ частоты мутаций в гене *PIK3CA* у пациентов с предполагаемым PROS; оценка целесообразности проведения молекулярно-генетического тестирования при распространенной и локальной формах PROS.

Материалы и методы

За период 2018–2023 гг. в микрохирургическом отделении СПбГПМУ собрана коллекция патоморфологических образцов пациентов ($n = 53$) с сосудистыми мальформациями и избыточным ростом тканей верхних и нижних конечностей. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на биопсийном материале и включало в себя анализ частых мутаций *PIK3CA* (E542K, E545K, H1047R и H1047L) методом цифровой капельной ПЦР. В случае отрицательного результата проводилось секвенирование всей последовательности гена методом таргетного высокопроизводительного секвенирования.

Результаты и обсуждение

Патогенные варианты *PIK3CA* обнаружены у 17 из 53 пациентов (32%), при этом, у подавляющего числа больных выявлены частые мутации. При изолированном избыточном росте частота встречаемости вариантов в гене *PIK3CA* оказалась ниже (8 / 39 (21%)), чем при распространенном (9 / 14 (64%)), $p = 0,006$.

В нашей выборке у пациентов с изолированным избыточным тканевым ростом варианты в гене *PIK3CA* выявлялись значительно реже, чем у больных с распространенным поражением. Данная закономерность ранее отмечалась у пациентов с различными фенотипами PROS, включая избыточный рост головного мозга [3].

Заключение

Пациенты с распространенными формами PROS безусловно нуждаются в проведении ДНК-диагностики, учитывая высокую вероятность выявления мишени для таргетной терапии. При изолированном избыточном росте молекулярно-генетическая диагностика менее актуальна, учитывая эффективность хирургического лечения и низкий процент выявляемости мутаций в гене *PIK3CA*.

Литература/References

1. Mussa A., Carli D., Cardaropoli S., Ferrero G.B., Resta N. Lateralized and Segmental Overgrowth in Children. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24):6166. DOI: 10.3390/cancers13246166
2. Venot Q., Blanc T., Rabia S.H., et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018;558(7711):540-546. DOI: 10.1038/s41586-018-0217-9
3. Kuentz P., St-Onge J., Duffourd Y., Courcet JB, Carmignac V, Jouan T. et al. Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing. *Genet Med*. 2017;19(9):989-997. DOI: 10.1038/gim.2016.220